

ステロイドを用いた皮内動態に関する速度論的な解析の検討

石井 宏、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大・薬)

【目的】アトピー性皮膚炎などによく使用されるステロイドの効果発現には炎症局所のステロイド薬物濃度が重要であると考えられるが、ステロイド外用剤の研究の多くは薬効のみに着目しているものがほとんどであり、皮膚適用した場合の局所ステロイド濃度を測定し、かつ速度論的に検討した研究はほとんど知られていない。そこで、ステロイド外用剤を皮膚適用したときの局所薬物濃度を速度論的に解析するために、今回はモデルステロイドとしてトリアムシノロンアセトニド (TA) を選択し、その皮膚透過性と皮膚中濃度について Fick の第 2 法則より導いた差分式によって解析した。なお、1 層膜または 2 層膜モデルと仮定し議論した。

【方法】薬液の調製 精製水を溶媒として、0.1%TA 懸濁液 (0.1%TA)、0.003%TA 懸濁液 (0.003%TA)、0.1%TA 懸濁液をフィルターろ過した水溶液 (15.22 $\mu\text{g/mL}$) (filtration TA) と 0.001%TA 水溶液 (10 $\mu\text{g/mL}$) (0.001%TA) の TA 試料を調製した。なお、TA の水中飽和溶解濃度は 18.22 $\mu\text{g/mL}$ である。皮膚透過実験 ヘアレスラット腹部摘出皮膚 (intact および stripped skin) を 2-チャンバー拡散セル (有効透過面積 0.95 cm^2) に挟み、角層側に調製した TA 試料 (3.0 mL) を、真皮側に同量の pH7.4 リン酸緩衝液を適用して皮膚透過実験を行った。経時的に真皮側からサンプリングを行い、HPLC を用いて TA を定量した。皮膚中薬物濃度測定 透過実験終了後の皮膚から薬物を抽出した後に HPLC を用いて薬物濃度を定量した。速度論的解析 1 層膜および 2 層膜皮膚モデルを用いて分配係数 $K_{\text{sc/base}}$ (角層/基剤間)、 $K_{\text{ved/base}}$ (表皮/基剤間) と拡散係数 D_{sc} (角層中)、 D_{ved} (表皮中)、および透過係数 (P_{sc} と P_{ved}) を算出した。なお、これらパラメータの算出には、Fick の第 2 法則に従って Excel 上に作成した差分プログラムを用いた。

【結果・考察】intact skin および stripped skin のどちらの皮膚においても累積透過量 (8 h および 24 h) は 0.1%TA がもっとも高く、ついで 0.003%TA が高く、filtration TA と 0.001%TA は同程度であった。1 層膜 (stripped skin) および 2 層膜 (intact skin) モデルを用いて種々パラメータを算出した結果、種々 TA 適用後の $K_{\text{sc/base}}$ は $K_{\text{ved/base}}$ に比べて約 2-3 倍高いことが明らかとなり、TA の角層への分配性は表皮・真皮への分配性より高いことがわかった。さらに、 D_{sc} は D_{ved} に比べて約 2000 倍程度低かった。これらの結果から、TA は角層との親和性が高く生きた表皮・真皮側へ分配しにくいと考えられ、角層中で滞留 (吸着) している可能性が示唆された。また、0.1%TA 懸濁液を用いて皮膚中薬物濃度の経時変化を調べた結果、stripped skin に 24 h 適用後の皮膚中 TA 濃度は intact skin 適用時の皮膚中濃度に比べて約 6 倍程度高かった。これらの実測値を透過実験から算出したパラメータより予測した皮膚中濃度と比較すると、stripped skin の予測値と実測値は同程度であったが、intact skin の予測値は実測値の 10 倍であった。この原因として、角層の表層と深部の拡散抵抗が同等 (均一) であるとしたモデルの使用、滞留 (吸着) 現象を無視したモデルの使用さらには測定時における角層表面の処理法の問題点が考えられ、今後の検討が必要であると示唆された。

【結論】ステロイド剤である TA は皮膚中、特に角層中に滞留することが示唆された。また、TA の速度論的な解析は、差分法解析の 1 層膜および 2 層膜モデルという角層と生きた表皮・真皮を分けることにより詳細に評価することが可能であり、有用な解析法の一つであることが示唆された。